

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik München

Direktor: Professor Dr. med. R. Zenker

Corticosteroid-Behandlung bei experimentellem Tetanus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

MELCHIOR WESTHUES
aus München

München 1960

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik München

Direktor: Professor Dr. med. R. Zenker

Corticosteroid-Behandlung bei experimentellem Tetanus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MELCHIOR WESTHUES

aus München

München 1960

Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:
PROF. DR. MED. W. HARTENBACH

Korreferent:
PROF. DR. MED. R. ZENKER

Dekan:
PROF. DR. MED. H. SCHWIEGK



Tag der mündlichen Prüfung:
5. April 1960

Kurzer Abriss der Geschichte des Tetanus

Die älteste Beschreibung des Tetanus ist 4500 Jahre alt, erhalten im Papyrus Smith, der zur Zeit des Baues der Cheopspyramide in Ägypten verfaßt wurde. Zu der äußerst genauen Beschreibung der verschiedenen Krampfstadien bis zum Tetanus der gesamten Körpermuskulatur ist auch heute nichts hinzuzufügen. Aus den Schriften des Hippokrates geht hervor, daß den Ärzten seinerzeit die Symptomatologie des Tetanus (τεῖχω — ich spanne) und sein teilweiser Zusammenhang mit brandigen und fauligen Wunden bekannt war.

Die Versuche zur Erklärung dieser rätselhaften und unheimlichen Erkrankung waren jedoch sehr lange fruchtlos und es blieb dem ärztlichen Können überlassen, die Symptomatologie dieses Leidens einzudämmen, ohne seine Wurzel zu kennen.

Den ersten Spatenstich in dieser Richtung tat der Göttinger Student Nikolaier in seiner Doktorschrift 1884. Er zeigte, daß Tetanus mit Erde künstlich zu erzeugen ist. Seine späteren Untersuchungen am Hygienischen Institut Göttingen erbrachten den Nachweis des stäbchenförmigen Tetanusbakteriums mit endständiger Spore.

Rosenbach bestätigte drei Jahre später diese Befunde.

Die Reinkultur gelang nach vier Jahren Kitasato 1890 am Kochschen Institut mit den Methoden der Anaerobierzüchtung. Der neueste theoretische und praktische Fortschritt wurde von v. Behring 1890 erbracht, indem er zunächst in der Tetanusbazillenkultur das Toxin nachwies, und später durch Injektion dieses Giftes bei Versuchstieren das entsprechende Antitoxin gewinnen konnte. Damit war die Möglichkeit einer spezifischen Serumtherapie gegeben.

Somit war in großen Zügen die Ätiologie des Tetanus bekannt, doch der Weg der Toxine vom Ort der Infektion zum Zentralnervensystem und seine dortige Fixierung in der Nervenzelle ist auch heute noch eine umstrittene Frage.

Die Verbreitung der Toxine im Körper

Es wird heutzutage allgemein angenommen, daß die Tetanusbazillen am Ort ihrer Eintrittswunde liegen bleiben und von dort aus durch ihre Toxine wirken. Nur in Ausnahmefällen scheint dem Tetanusbazillus, dank seiner Eigenbeweglichkeit, ein weiteres Eindringen in den Organismus auf dem Blut — und Lymphwege zu gelingen. (Mayer, Pirzinger).

Als Angriffspunkt des Toxins wurde wegen des klinischen Bildes der Krämpfe schon frühzeitig das Nervensystem in Erwägung gezogen. Neuere Untersuchungen (Abeil, Harvey, Schaefer) betonen, gegenüber dem für den Allgemeintetanus mehr gültigen Zentralmechanismus, daß bei dem sogenannten Lokaltetanus mehr eine periphere Wirkung des Toxins auf die Muskelplatte vorliege.

W. Homann berichtet zu dieser Frage nach dem Einwirkungsort des Tetanustoxins, daß zwar in den frühen Phasen der Erkrankung sicher keine Schädigung des Kontraktionsmechanismus der Muskelphasern vorliege. Es fände sich aber, wie

schon Göpfert und Schäfer (1941) berichtet haben, im krampfenden Muskel eine Störung der Reizübermittlung an der motorischen Endplatte, während in der Reizleitung des zugehörigen Nerven keine Veränderung eintrete. Ursache dieser Störung der Reizübermittlung an der motorischen Endplatte ist nach Ansicht Homanns eine toxinbedingte Hemmung der Cholinesteraseaktivität, die sich auch in vitro feststellen ließe und die u. a. dazu führe, daß im krampfenden Muskel regelmäßig ein höherer Acetylcholingehalt nachweisbar ist, als in dem entsprechenden nicht krampfenden Muskel desselben Tieres. Daraus ist zu schließen, daß eine toxinbedingte Störung im Acetylcholin-Cholinesterase-System zumindest eine Ursache der klinischen Erscheinungen des Wundstarrkrampfes ist. Vorwiegend wird jedoch allgemein eine zentrale Wirkung des Toxins angenommen.

Heute noch unbestritten ist dabei die Frage nach dem Zugangsweg des Toxins vom Ort der Infektion zum Zentralnervensystem, der nach zahlreichen sich widersprechenden Untersuchungen entlang den Nerven zu den motorischen Vorderwandzellen des Rückenmarks, oder aber über die Blut-Lymph-Gefäße dorthin gehen sollen. Schon vor einiger Zeit haben Abel und Mitarbeiter die Lehre von der ausschließlichen Giftwanderung des Toxins entlang der Nerven zu Gunsten der Auffassung erschüttert, daß der Transport in der Hauptsache doch wohl über die Blut- und Lymphwege erfolge. F. Spath greift diese Ansicht erneut auf.

Wie nun auch immer das Toxin zum Zentralnervensystem gelangt, es besitzt auf jeden Fall eine ausgesprochene Affinität zu den Nervenzellen und wird dort auffallend gern aufgenommen.

Löst dort das Tetanustoxin pathologisch-anatomische Veränderungen aus und sind diese irreversibel, war immer wieder die Frage an den Pathologen.

Der Sektionsbefund beim Tetanus

(zitiert nach Rostock)

Das Ergebnis vielfältiger Untersuchungen kann dahin zusammengefaßt werden, daß bei der Obduktion von an Tetanus verstorbenen Menschen kein krankhafter Organbefund zu erheben ist. Nur gelegentlich findet man im Zwerchfell, der Pleura und dem Endokart ganz geringe Blutungen. Auf diesem Weg ist eine Bestätigung der Diagnose nicht zu erlangen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß Tetanuskranke keineswegs immer an der spezifischen Toxinämie zugrunde gehen (Sokolov), sondern sehr oft an allgemeiner akuter Erschöpfung oder an einer Pneumonie als interkurrente Erkrankung.

Besonders eingehend ist naturgemäß das Zentralnervensystem untersucht worden. Beim experimentell erzeugten, tödlichen Tetanus des Kaninchens und Meerschweinchens glaubten Beck und Nissel Vergrößerungen der Nisselschen Zellkörperchen und Kernkörperchen, Goldscheider und Flatau ähnliche Veränderungen an den Vorderhorn-Ganglienzellen beobachtet zu haben. All diese Befunde waren nicht konstant (Markus). Beim Menschen hat Manoue Liou mit Hilfe der Mannschen Färbung rot- und violett gefärbte Körperchen (neben den basophilen

Nissel-Körperchen) in den motorischen Vorderhorn-Ganglienzellen des Rückenmarks gefunden. Aschoff und Reinhold, sowie Barros konnten diese Befunde aber nicht bestätigen und halten alle von anderer Seite erhobenen Befunde für Kunstprodukte. Benedik und Juba haben besonders die „Wurzelnerven“ bei der menschlichen Tetanusinfektion untersucht. Sie konnten sich auf die Befunde an zehn Verstorbenen stützen. Bei schwerer Infektion mit kurzem Verlauf bestanden die nachweisbaren Zellinfiltrationen meist aus Lymphozyten oder Plasmazellen. Anzutreffen waren sie in den Häuten des Rückenmarks, dem Hirnstamm, dem Hirn und den perivaskulären Räumen der Nervensubstanz. Im Vordergrund der Erscheinungen stand die Degeneration der Spinalganglien. Gelegentlich kam eine Fibrillendegeneration vor. Ein Markfaserschwund wurde nur einmal beobachtet. Bei protrahiertem Verlauf waren die Befunde weniger ausgesprochen, manchmal fehlten sie ganz. Die Leukozytenansammlungen werden von den Autoren auf das Tetanustoxin zurückgeführt.

Gezowa konnte bei Tetanuskranken, welche mit intralumbalen Injektionen von Magensium sulfuricum behandelt worden waren, eine Vermehrung der Gliazellen und nekrotische Herde in den grauen Vorderhörnern im Lumbosacralmark nachweisen.

Die Drüsen mit innerer Sekretion beim Tetanus sind von Gagyí genau histologisch untersucht worden. Das Ergebnis war, kurz zusammengefaßt, folgendes:

Hypophyse: Hyperämie, Ödem, in einigen Fällen in Neurohypophyse Hämorrhagien.

Schilddrüse bei Ratten: Kolloid vermehrt sich bei akut verlaufendem Tetanus. Drüsenepithel bleibt unverändert. Im weiteren Verlauf vermindert sich das Kolloid immer mehr bis zur gänzlichen Entleerung. Gleichzeitig Epithelveränderungen.

Nebenniere: hauptsächlich in der Rinde Hyperämie. Hämorrhagie, Verminderung der Lipoiden. In mehreren Fällen hypertrophierte die Nebennierenrinde. Diese Befunde erscheinen uns wesentlich.

Pankreas: Mikronekrose (auch bei drei menschlichen Fällen), je akuter der Verlauf, desto stärker die Mikronekrosen. Außerdem Hyperämie, Ödem, Hämorrhagie.

Aber all diese Veränderungen sind doch nicht so charakteristisch, daß man sie als typisch für den Tod an Tetanus ansehen könnte, und daß man aus ihnen auf dem Sektionstisch diese Diagnose stellen könnte.

Über Nierenveränderungen bei tödlich verlaufendem Tetanus haben Vaccaresza und Mitarbeiter Untersuchungen angestellt. Während der Erkrankung entsteht durch mangelhafte Ausscheidung und übermäßige Bildung von Harnstoff eine Anhäufung desselben im Gewebe. Bei 14 an Tetanus verstorbenen Kranken konnte die Autopsie nach drei bis vier Stunden ausgeführt werden. Die Nieren wiesen eine trübe Schwellung oder Erscheinungen akuter oder diffuser oder herdförmiger Glomerulonephritis auf. Daneben fanden sich auch Zeichen kongestiver Prozesse. Sie waren fast konstant und konnten ziemlich erheblichen Umfang annehmen.

Zur Behandlung des Tetanus

Die beste Behandlung des Tetanus ist die Prophylaxe in Form der aktiven Immunisierung. Diese Erkenntnis wurde auf dem Deutschen Chirurgenkongreß 1956 in München, der sich eingehend mit dem Tetanusproblem und der Immunisierung befaßte, sehr klar herausgestellt (J. S c h l e g e l).

Als aktiver Impfstoff wird heute allgemein flüssiges Formoltocoid oder ein Adsorbatimpfstoff verwendet. Der am häufigsten verwendete Adsorbatimpfstoff ist an Aluminiumhydroxyd gebundenes Formoltoxoid, in Deutschland z. B. Tetanol, in der Schweiz Tetanus Anatoxal genannt. Dem Adsorbatimpfstoff kommt eine größere Antigenwirkung zu. Er ist daher zur Grundimmunisierung dem flüssigen Formoltoxoid vorzuziehen. Die vergrößerte Antigenwirkung beruht nach S c h m i d t nicht auf einer protrahierten Wirkung im Sinne eines Depotimpfstoffes, sondern im Sinne einer vergrößerten Antigenwirkung wegen des veränderten Moleküls. Der Impfstoff wird im allgemeinen subcutan gegeben. Eine einzige Injektion von Formoltoxoid macht keine Immunität. Dazu bedarf es mindestens zweier Injektionen. Die zweite soll nicht vor vier, besser nach sechs bis zwölf Wochen nach der ersten erfolgen. Sie ist im allgemeinen doppelt so groß wie die erste. Eine feststellbare Immunität tritt etwa zehn Tage nach der zweiten Injektion auf. Zur Verbesserung der Immunitätslage ist eine dritte Injektion angezeigt. Sie soll nicht vor vier Wochen, am besten acht bis zwölf Wochen nach der zweiten gemacht werden. Auf diese Weise werden auch schlechte Antikörperbildner besser immunisiert.

Für die Praxis ist die Möglichkeit der Kombination von Impfstoffen von großer Bedeutung. In Betracht kommt die gleichzeitige Gabe von verschiedenen Toxoiden, von Toxoiden und Bazillen und eventuell auch von Toxoiden und Viren. (So die Kombination von Tetanus-Formoltoxoid und TAB-Vaccine, von Tetanus- und Diphtherie-Formoltoxoid und Pertussis-Vaccine.

Das Auftreten von Versagern bei der akuten Immunisierung ist theoretisch leicht erklärbar. Es ist bekannt, daß gewisse Individuen ganz allgemein keine oder nur ungenügend Antikörper bilden können. Sie können daher gegenüber einer Infektion nicht immun werden. Klinisch wurde ein sogenanntes Antikörpermangel-syndrom aufgestellt, das eine Hypo- oder Agammaglobulinämie zeigt oder das Fehlen von Plasmazellen und ihren Vorstufen.

Unklarheit herrscht heute vielerorts noch über das, was man von der gleichzeitigen aktiven und passiven Immunisierung, d. h. von der Serotoxoidprophylaxe erwarten darf. Durch wiederholte gleichzeitige Gabe von Toxin und Antitoxin kann bei geeigneter Versuchsanordnung in Bezug auf Menge und Applikationsart, eine aktive Immunisierung erreicht werden. Dazu bedarf es aber, wie bei jeder aktiven Immunisierung, immer mehr als einer Injektion. Die Injektionen müssen in zeitlich großen Abständen erfolgen. Durch die gleichzeitige Gabe von Antitoxin und Toxoid und weitere Gaben von Toxoid kann ebenfalls eine aktive Immunisierung erreicht werden. Die Antikörperbildung wird aber durch das Antitoxin sowohl zeitlich wie mengenmäßig nennenswert gehemmt, d. h. von der ersten Injektion bis zum Auftreten der Antikörper dauert es länger als bei einer gewöhnlichen aktiven Immunisierung

und dazu ist der Antikörpertiter zugleich niedriger. Je mehr Antitoxin gegeben wird, um so stärker ist die Hemmung. Das Ausmaß der Hemmung hängt auch davon ab, ob zuerst Antitoxin oder Toxoid injiziert wird, oder ob eventuell beide in einer Spritze verabreicht werden. Ob die Dauer des passiven Schutzes durch die Toxoidgabe verkürzt wird, ist umstritten.

Von größter Wichtigkeit ist aber die Tatsache, daß zwischen dem passiven und dem aktiven Schutz eine Zeitspanne liegt, in der überhaupt kein Schutz vorhanden ist. (Dieses schutzlose Intervall erstreckt sich vom 8. bis 22. Tag nach der Simultanimpfung).

Es gibt bis heute kein Mittel, um dieses Intervall zu überbrücken.

J. Schlegel lehnt daher die Serotoxoidprophylaxe für die Praxis ab.

Im Zeitpunkt der Verletzung wird allgemein die Seroprophylaxe befürwortet (3000 IE Antitoxin). Etwa sechs Wochen später soll mit der aktiven Immunisierung begonnen werden.

Der allgemein gebräuchlichen Wundausschneidung und der Serumprophylaxe ist es zu verdanken, daß der Wundstarrkrampf als Komplikation chirurgisch versorgter Wunden eine Seltenheit geworden ist. Durchaus nicht selten wird der Tetanus aber sozusagen als selbständige Erkrankung beobachtet, d. h. nach Verletzungen, die so geringfügig sind, daß sie gar nicht bemerkt werden, oder daß keine ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wird.

Ist es nun zum Ausbruch des Tetanus gekommen, so ist eine nachträgliche radikale Wundausschneidung nötig. Zur Neutralisierung des Toxins, das von den Erregern im Wundgebiet gebildet wird und noch nicht im Organismus gebunden ist, wird Antitoxin in einer Dosis von etwa 20 000 IE verabfolgt, in der Absicht, eine weitere Vergiftung zu verhüten.

Weisschedel kommt nach langen experimentellen Versuchen zu der Ansicht, daß man bei schwer verlaufendem Tetanus die Antitoxinmenge bis zu 1,4 Millionen IE und darüber hinaus, je nach Körpergewicht, erhöhen soll. Auch die guten Erfahrungen, die er an seinem Krankengut mit solch hohen Dosen gemacht hat, bestärken ihn in seiner Meinung. (D.M.W. 1959, Nr. 50).

Die tonischen Muskelspannungen, die oft mit erheblichen Schmerzen einhergehen, können mit Relaxantien in solch individueller Dosierung gelöst werden, daß eine künstliche Beatmung noch nicht erforderlich wird.

Mit dem Auftreten von Krampfanfällen tritt der Tetanus in ein Stadium akuter Lebensbedrohung. Aspiration und Erstickung sind die tödlichen Gefahren, die durch Krampf der Schlundmuskulatur, der Glottis bzw. der Atemmuskeln nun jederzeit entstehen können. Schon zu Beginn dieses Stadiums wird die Tracheotomie dringend empfohlen. Mit ihrer Hilfe lassen sich die Atemwege am leichtesten freihalten. Greifen die Krampfanfälle auf die Atemmuskeln über, so muß eine vollständige Muskelrelaxation und künstliche Beatmung durchgeführt werden. Diese Behandlung erfolgt wohl am besten durch einen Anaesthesisten.

In diesem fortgeschrittenen Stadium stellt sich häufig eine Hyperthermie mit Temperaturen bis 41 Grad und darüber ein. Sie belastet den durch Wasserarmut bereits geschädigten Kreislauf und kann durch künstliche Abkühlung in Verbindung mit lytischen Kombinationen bekämpft werden.

All diese Maßnahmen, die hier nur skizziert werden sollten, bedeuten nichts anderes, als daß eine Reihe lebenswichtigster Funktionen von außen unterhalten werden muß. Da es infolge des schweren toxischen Geschehens auch zu einer starken Belastung der Nebennierenrinde (Selye) kommen muß, war die Überlegung nahe, auch hier hormonal stützend und ausgleichend einzugreifen.

Corticosteroid-Behandlung bei experimentellem Tetanus

Im Folgenden wird die Wirkung verschiedener Nebennierenrindenhormone bei tetanusinfizierten Ratten untersucht. Da jedoch keine Dosierungsangaben des Tetanustoxins bei Ratten vorliegen, war es nötig, das von den Behringwerken zur Verfügung gestellte Toxin an Ratten auszuwerten.

Wertbestimmung des Tetanustoxins an Ratten

Der durch die Giftinjektion erzeugte Tetanus der Versuchstiere verläuft so gesetzmäßig, daß man aus seiner Beobachtung Rückschlüsse auf die zur Anwendung gebrachten Giftmengen machen und sie sogar zahlenmäßig errechnen kann, wenn man stets dieselben Versuchsbedingungen einhält und dieselbe Tierart von gleicher Größe (Körpergewicht) verwendet (Rostock).

Man bezeichnet nach v. Behring ein Tetanusgift als einfach, wenn ein Kubikzentimeter 2 500 000 weiße Mäuse von je 16 g Gewicht, oder 40 000 000 g Gewicht weiße Mäuse in vier bis fünf Tagen tötet. Ein solches Gift enthält in 1 ml eine Gifteinheit (GE). Es enthält also eine GE 2 500 000 Dosen letales minimae (Dlm) für eine Maus von 16 g (nach H. Schmidt). Für uns war daraus wissenswert, daß bei Anwendung einer Dlm der Tod nach vier bis fünf Tagen eintritt.

Das uns von den Behringwerken übersandte Toxin besitzt in 0,00001 ml eine Dlm für eine 16 g schwere Maus. Von dieser Angabe bei Mäusen jedoch auf ähnliche Verhältnisse bei Ratten zu schließen, erschien nicht berechtigt, da die Empfindlichkeit der einzelnen Tierarten gegenüber dem Tetanustoxin in erhöhtem Maße schwankt. Wenn man die Maus als Normaltier betrachtet, kann man folgende Reihe aufstellen:

- $\frac{1}{12}$ Pferd
- $\frac{1}{6}$ Meerschweinchen
- 1 Maus
- 2 Ziege
- 50 Hund
- 150 Kaninchen

1000 Gans
14000 Taube
30000 Huhn.

Diese Tabelle bedeutet, daß das Pferd zwölfmal empfindlicher als die Maus, der Hund jedoch nur $\frac{1}{30}$ so empfindlich ist. Obenan steht also das empfindlichste Tier, unten das unempfindlichste. Gänzlich unempfindlich sind Igel, Schlange, Schildkröte, Alligatoren und auch Frösche.

Wir verwendeten bei unseren Versuchen 200 g schwere Ratten. Wenn nun die Dlm des Toxins 0,00001 ml bei 16 g schweren Mäusen beträgt, ergibt das, rein mathematisch gesehen, bei 20 g schweren Mäusen eine Dlm von 0,0000125 ml des Toxins. Bei 200 g schweren Ratten ergibt das umgerechnet eine Dlm von 0,000125 ml Toxin. Wir verwendeten zur Austestung folgende Toxindosen:

	Dosis:	Tod nach Stunden:	
		1. Ratte	2. Ratte
1. Das 10fache der Mäuse Dlm:	0,000125 ml	192 h	288 h
2. Das 30fache der Mäuse Dlm:	0,000375 ml	136 h	154 h
3. Das 50fache der Mäuse Dlm:	0,000625 ml	73 h	75 h
4. Das 100fache der Mäuse Dlm:	0, 00125 ml	67 h	72 h
5. Das 1000fache der Mäuse Dlm:	0, 0125 ml	35 h	35 h

(als Verdünnungsflüssigkeit diente physiologische Kochsalzlösung. Intramuskuläre Injektionsstelle war der linke Oberschenkel).

Weisschedel kommt bei seinen Rattenversuchen mit Tetanustoxin (Behringwerke) zu genau denselben Versuchsergebnissen wie wir. Er gibt pro Tier 0,01 ml Toxin (das entspricht nach unseren Untersuchungen ein klein wenig mehr als der tausendfachen Mäuse-Dlm [siehe oben]). Dabei liegen die Sterbezeiten seiner Tiere bei 35 h und 47 h.

Zusammenfassend können wir nach unseren Untersuchungen also sagen, daß die Ratte ungefähr viermal weniger empfindlich gegenüber Tetanustoxin ist als die Maus. Wir fügen dieses Ergebnis nicht an die oben aufgestellte Tabelle, da wir die Ergebnisse nur weniger Tiere bei unserer Auswertung zur Verfügung hatten und uns bewußt sind, daß dabei nur ungefähre Zahlenangaben gemacht werden können.

Corticosteroidbehandlung bei experimentell erzeugtem Tetanus an Ratten

Unsere Überlegung war, daß jede Infektion zu einer starken Belastung der Nebennierenrinde führt. Bei besonderen toxischen Erkrankungen kann die Schädigung der übermäßig beanspruchten Nebenniere zur Insuffizienz führen (Tonutti). Besteht dieser Satz zu recht, so müßte eine Nebennierenrinden-Hormonsubstitutionstherapie auch beim Tetanus Erfolg versprechen.

Zur Anwendung kommen folgende Nebennierenrindenhormone:

A. Versuchsanordnung

1. 10 Tiere	Versuchstiere		
2. 10 Tiere*	8 mg/kg/KG	Diadreson F	täglich
	1,5 mg/kg/KG	Cortophine-z	viertägig
3. 10 Tiere	2,0 mg/kg/KG	Durabolin	fünftägig
4. 10 Tiere	1,5 mg/kg/KG	Doca	täglich

Die verwendete Tetanustoxin-Menge beträgt das 50fache der Mäuse Dlm, also 0,000625 ml pro Tier. Intramuskuläre Injektionsstelle: linker Oberschenkel. Die intramuskuläre Hormontherapie wird gleichzeitig mit der Toxingabe begonnen. Intramuskuläre Injektionsstelle: rechter Oberschenkel.

Der Versuchsverlauf ist auf Tabelle I festgehalten.

B. Text zu Tabelle I

1. Cortison

Die Anwendung von Cortison hatte den Sinn, bei einer Erkrankung, die in erster Linie wegen ihrer Toxine schwere Schäden auszulösen vermag, die toxinbindende Fähigkeit des Organismus zu erhöhen und gleichzeitig damit die Nebennierenrinde zu entlasten. Die toxischen Schädigungen des Tetanus beschränken sich nicht nur allein auf die Nervenschädigungen, sondern auch sekundär auf die Beeinflussung des Kapillartonus bis zur Vasomotorenüberreizung. Da bekanntlich Cortison und dessen Derivate imstande sind, die Gefäßpermeabilität zu erniedrigen und den Tonus zu erhöhen, versprochen wir uns auch von dieser Seite eine günstige Wirkung.

Die antiphlogistische Eigenschaft mit Hemmung der Fibroblastenbildung und die katabole Wirkung stellen zwei Faktoren dar, die bei einer vorhandenen Infektion sich äußerst günstig auswirken können.

Tabelle I

Erfolg der Corticosteroidbehandlung bei experimentellem Tetanus

Rattenversuch

Tetanustoxin-Dosis: 50fache Mäuse-Dlm = 0,000625 ml Toxin (Behring-Werke). Injektionsstelle: im. linker Oberschenkel.

Die intramuskuläre Hormontherapie wird gleichzeitig mit der Toxingabe begonnen; intramuskuläre Injektionsstelle: rechter Oberschenkel. Hormondosierung siehe Versuchsanordnung S. 10/A.

* Hormone der Organon-Werke

Tod der Ratten nach Stunden

10 Versuchstiere 68 68 68 74 74 88 91 96 109 119

10 Tiere

Diadreson

Cortophine-z 74 74 87 111 111 111 111 116 127 127

10 Tiere

Durabolin

69 70 74 111 111 139 140 140 140 140

10 Tiere

Doca

139 139 142 142 163 163 163 163 206 206

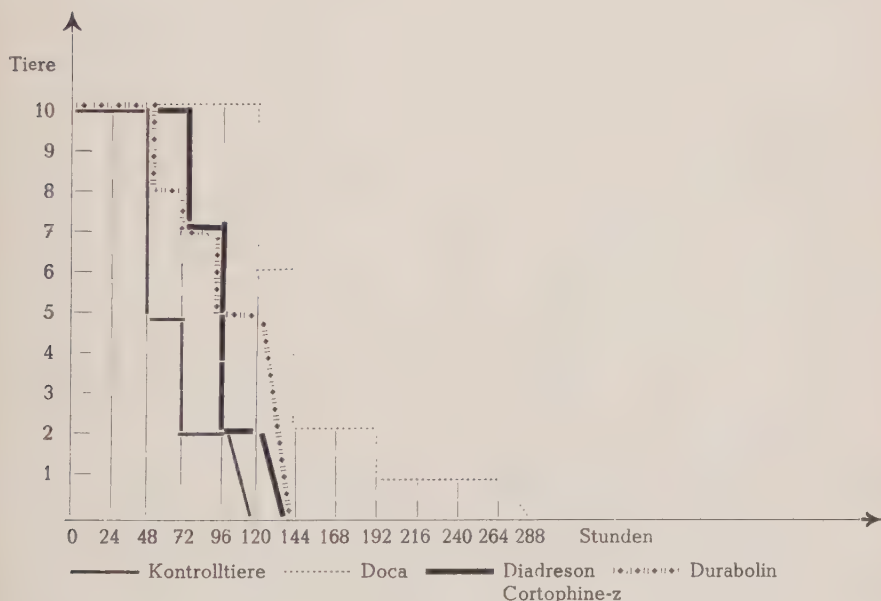


Tabelle II

Wiederholung der Doca-Behandlung bei experimentellem Tetanus

Rattenversuche

Tetanustoxin-Dosis: 30fache Mäuse-Olm = 0,000375 ml Toxin (Behring-Werke)

Injektionsstelle: i.m. linker Oberschenkel.

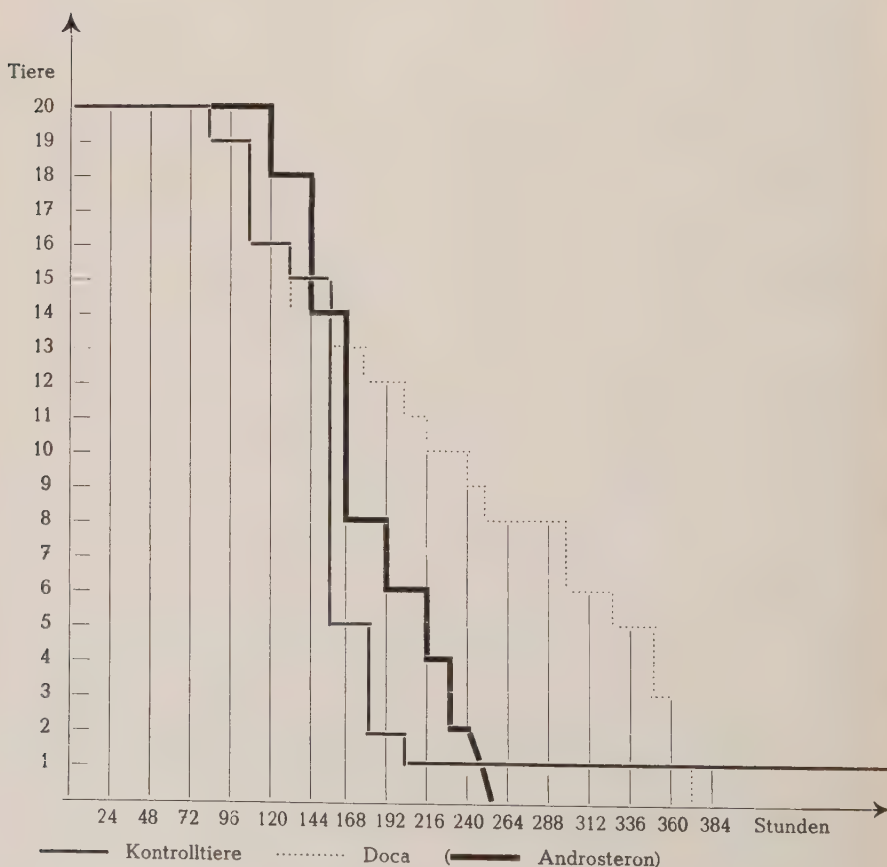
Die intramuskuläre Hormontherapie wird gleichzeitig mit der Toxingabe begonnen.

Doca-Dosierung: Täglich, 1,5 mg/kg/KG. Intramuskuläre Injektionsstelle: rechter Oberschenkel.

(Androsteron-Dosierung: Täglich 1,5 mg/kg/KG).

Tod der Ratten nach Stunden

20 Kontrolltiere	91	113	113	113	136	145	162	162	162	162
	162	162	166	166	183	183	183	210	257	lebt
20 Tiere										
Doca	93	112	112	112	137	141	162	162	184	206
	208	232	255	292	320	343	346	349	355	362
(20 Tiere										
Androsteron	114	118	127	136	138	138	141	143	159	159
	163	166	166	169	190	217	221	248	250	255)



Es war daher zu überprüfen, ob der günstige Einfluß auf den Gefäßtonus und auf die Toxinbildung der Bakterien stärker zum Ausdruck kommt als die negativen, oben erwähnten Momente.

Es stellte sich heraus, daß Cortison eine durch seine Toxinbildung ausgeprägte Infektion nicht entscheidend zu hemmen vermag, andererseits aber auch offenbar keine schnellere Entwicklung der Infektion hervorruft. Dies erschien wesentlich, da Cortisongaben bei Infektionen als absolut kontraindiziert galten. Kurz dauernde Unterstützung des Organismus mit Cortisongaben bedeutet keine Erhöhung der Infektionsgefährdung. Dies ist nur anzunehmen bei langdauernden Cortisongaben, die auf Grund ihrer katabolen Wirkung, über eine Minderung der Albuminreserven und des Kalium-Potentials der Zellen, eine allgemeine Schwäche der Zellfunktion auslösen. Die Zelle wird durch langdauernde Cortisongaben in ihren wichtigsten energetischen Substanzen, d. i. Eiweiß und Kalium, vermindert.

Kurz dauernde starke Cortisonüberschwemmung findet sich in physiologischer Weise bei jedem operativen Eingriff, ohne daß hiervon eine Erhöhung der Infektionsgefahr abzulesen wäre.

Christensen N. A. kommt bei seinem Bericht eines Tetanusfalles, der neben der üblichen Therapie zusätzlich mit Cortison und ACTH behandelt wurde, zu einem sehr günstigen Ergebnis und empfiehlt diese Therapie.

Der Patient bekam in den ersten fünf Tagen nach Klinikaufnahme alle 25 Stunden 75 mg Cortison. Diese Dosis wurde in den folgenden Tagen auf täglich 50 mg reduziert. Darauf bekam der Patient 17 Tage lang 25 mg täglich. Danach waren sämtliche klinischen Befunde des schweren Tetanus verschwunden.

Nach unserer Auffassung erstreckt sich diese Therapie jedoch auf einen etwas zu langen Zeitraum (siehe Text oben).

Bei unseren Versuchen ist zusätzlich zu erwähnen, daß Cortison nicht allein, sondern ebenfalls in Verwendung mit ACTH (Cortophine-z) gegeben wurde. Letzteres hatte den Sinn, die durch hohe Cortisongaben ausgedehnte Hemmung der Eigenproduktion der Nebennierenrinde zu beseitigen und eine möglichst physiologische Nebennierenrinden-Funktion aufrecht zu erhalten.

Lewis R. A. berichtet Folgendes: Wenn Cortison im. gegeben wurde, war eine Zunahme der Krämpfe zu beobachten; bei oraler Verabreichung von Cortison und Hydrocortison war eine Minderung der Krampfintensität festzustellen.

Aus diesem Bericht geht nicht hervor, warum gerade die orale Behandlung so gute Erfolge brachte. Diese Ansicht deckt sich nicht mit unseren Versuchsergebnissen.

Wir sind der Meinung, daß auf jeden Fall Tetanus mit Cortison und Hydrocortison günstig zu beeinflussen ist.

2. Durabolin:

Im Vordergrund der Wirkung von Durabolin steht die Fähigkeit, die Resorptionsmöglichkeit für Eiweiß und Kalium zu erhöhen und damit einer Eiweiß- und

Kalium-Verarmung der Zellen vorzubeugen. Den erheblichen Eiweißverlust durch eine Tetanusintoxikation glaubten wir durch Gaben von eiweißaufbauenden Hormonen abzuschwächen und damit die Abwehrleistung in den verschiedenen Zellsystemen zu erhöhen. Auch diese Überlegung konnten wir durch das Experiment nicht bestätigen, andererseits war auch keine schädigende Einwirkung von Durabolin auf den Ablauf der Infektion zu erkennen.

Da jede Infektion, besonders eine, mit so unheimlicher Macht, wie die einer Tetanustoxinschädigung, eine erhöhte Abwehrleistung des Organismus mit entsprechendem Eiweißabbau hervorruft, kommt dem eiweißsparenden Effekt offenbar die Bedeutung zu, einen übermäßigen akuten Eiweißsturz zu verhüten und die Erschöpfung der Eiweißproduktion etwas hinauszuziehen.

Der physiologische und daher sinnvolle Energieabbau zur Mobilisierung der Abwehrfunktion wird nicht beeinflusst. Eine übermäßige Bremswirkung wäre eher ein Schaden.

Gleichzeitig mit der klinischen Beobachtung, die an der hiesigen Chirurgischen Klinik gemacht wurde, dürfte der Einsatz einer anabolen Hormongruppe erst nach der Überwindung eines akuten Traumas, also in der Erholungsphase, sinnvoll sein. In der Erholungsphase stellt sich bekanntlich der Organismus von einer katabolen in eine anabole Hormonlage um.

Eine Unterstützung dieser physiologischen Funktion durch eiweißaufbauende Hormone ist also erst in dieser Phase zu erwarten.

3. Doca:

Eine Addisonkrise läßt sich bekanntlich weder durch Glukocorticoide noch durch 17/-Keto-Steroide wirkungsvoll beherrschen.

Die spezifischsten Hormone zur Behebung des akuten Erschöpfungszustandes der Nebenniere sind bekanntlich die Mineralocorticoide, von denen Desoxycorticosteronacetat (Doca) wohl die zuverlässigste klinische und experimentelle Sicherung in seiner Wirkung aufweist.

Addisonkrisen können durch die verschiedensten Belastungsmomente ausgelöst werden:

Chirurgischerseits stehen im Vordergrund operative Traumen und Infektionen. Eine schwere Intoxikation, wie die durch einen Tetanus, dürfte häufig Ursache eines Erschöpfungszustandes der Nebennierenrinde sein, wofür auch die klinischen Symptome eines abnormen Temperaturanstieges und eines Abfalls des Blutdruckes sprechen. In der M.M.W. hat H a r t e n b a c h die klinische Symptomatologie einer durch einen chirurgischen Eingriff ausgelösten Nebennierenrinden-Erschöpfung dargelegt, die wir in gleicher Weise beim Tetanus vorfinden. Bekanntlich ist die Behandlung dieser Addisonkrisen mit Temperaturen über 40 Grad und Absinken des Blutdruckes therapeutisch kaum oder gar nicht beherrschbar. Auch Unterkühlungsversuche scheitern in allen schweren Fällen.

Bei unserer ersten Versuchsreihe fanden wir eine deutliche Lebensverlängerung der mit Doca behandelten Ratten gegenüber den Kontrolltieren.

Ein zweiter Versuch (siehe Tabelle II) mit 20 Kontrolltieren und 20 Doca-Tieren bestätigte die günstige Wirkung von Doca auf den Tetanus.

Wenn auch die Versuchsreihen keine statistische Sicherheit bedeuten, so spricht doch die eindeutige Lebensverlängerung dafür, daß das Mineralocorticoid Doca die Abwehrleistung des Organismus gegenüber einem schweren toxischen Schaden günstig zu beeinflussen vermag. Da die Abwehrkräfte des Körpers in bedeutender Weise von der Nebenniere reguliert werden, kann auf Grund der Untersuchungsergebnisse vermutet werden, daß dieses Hormon die ausgeprägte Eigenschaft hat, stabilisierend auf die Nebennierenrinden-Funktion zu wirken. Da wir bisher von dem Mineralocorticoid Doca wissen, daß es in erster Linie zu einer erheblichen Verschiebung der Elektrolyte und zu einer Tonisierung des Gefäßsystems führt, glauben wir den Rückschluß ziehen zu dürfen, daß in der Hauptsache eine Tetanusinfektion die Elektrolyte und das Gefäßsystem trifft.

Selbstverständlich können wir mit dieser Untersuchungsreihe höchstens eine Anregung geben, Doca in die Tetanusbehandlung aufzunehmen. Der günstige Einfluß der Mineralocorticoide auf postoperative Addisonkrisen, insbesondere auf die Stabilisierung des Kreislaufes nach einseitiger und subtotaler Adrenalektomie (H a r t e n b a c h) sprechen dafür, daß wir mit Doca eine Besserung der Zellfunktion erreichen, die sich auch bei anderen Zellschäden, wie der durch Toxine, mit großer Wahrscheinlichkeit vorteilhaft erweisen wird.

Kein Rückschluß erlaubt sich bei bakterieller Intoxikation, bei der die Intoxikation in unmittelbarer Umgebung der Bakterien eine Rolle spielt (Zahl der Bakterien).

4. Androsteron (siehe Tabelle II):

Bei unserer zweiten Versuchsreihe, die hauptsächlich der Doca-Erprobung diente, ließen wir der Vollständigkeit halber noch 20 Ratten mitlaufen, an denen das Sexualhormon Androsteron zur Anwendung kam.

Androsteron hat an sich eine sehr anabole Wirkung. Da bei unseren Versuchen Durabolin sich jedoch nicht besonders erfolgreich verwenden ließ, war das Versagen von Androsteron verständlich. Es sei denn, daß der androgene Effekt, der dem Durabolin weitgehend fehlt, eine Rolle spielt.

Da wir dies nicht feststellen konnten, sind wir der Meinung, daß androgene Hormone bei Infektionen keine Wirkung besitzen.

Doca-Behandlung bei einem Pferd

In der Chirurgischen Universitäts-Tierklinik in München kam ein Traberhengst am 31. März 1959 zur stationären Aufnahme mit allen Zeichen eines schweren Tetanus.

Die symptomatische Behandlung der Krämpfe mit Luminal und Megaphen, die antibiotische Behandlung und die roborierenden Maßnahmen wurden wie üblich vorgenommen. Der Zustand des Pferdes war jedoch auch danach sehr schlecht. Es wurde der Versuch einer zusätzlichen Doca-Behandlung gemacht.

Danach verbesserte sich das Krankheitsbild zusehens. Am 14. Mai 1959 konnte der Hengst gesund entlassen werden.

Es kann nicht gesagt werden, ob nun die Doca-Behandlung den Umschwung brachte, doch war die Heilung aus dem schweren Tetanus sehr auffallend.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde über die bestehenden Probleme der Pathogenese des Tetanus und über therapeutische Möglichkeiten zur Beeinflussung dieser Krankheit berichtet.

Daran schließt sich unser Versuch, das hochgradig toxische Geschehen beim Tetanus durch hormonelle Unterstützung der Nebennierenrinde aufzuhalten.

Um unsere Versuche, bei denen wir durch Toxine experimentell Tetanus an Ratten erzeugten, einheitlich auswerten zu können, war es einleitend nötig, eine Auswertung des benützten Toxins an Ratten vorzunehmen, da über die Toxin-Empfindlichkeit der Ratten keine Angaben zu finden waren.

Wir fanden bei unserem Toxin eine Dlm für Ratten von etwa 0,0005 ml. Das bedeutet, daß die Ratte ungefähr viermal weniger tetanusempfindlich ist als die Maus. (Die Maus gilt allgemein als Vergleichstier.)

Den durch Toxine ausgelösten experimentellen Tetanus bei Ratten behandelten wir nun mit Corticosteroiden.

Nach unseren daraus resultierenden Erfahrungen wäre die Abwehrreaktion des Organismus bei schwerem Tetanus mit folgenden Hormonen sinnvoll zu unterstützen:

1. In der Alarmphase (etwa 8 Tage lang nach Ausbruch des Tetanus)

A. Mit D o c a , wegen der durch die Überbeanspruchung der Nebennierenrinde zu erwartenden relativen und absoluten Insuffizienz. Unter relativer Insuffizienz verstehen wir eine Sekretionsleistung der Nebennierenrinde, die der durch das Trauma der Tetanustoxinintoxikation übermäßigen Abwehrbeanspruchung des Organismus nicht genügt.

B. Mit C o r t i s o n :

Jede Alarmreaktion führt zu einer vermehrten Ausscheidung energiefreimachender Hormone oder sogenannter katapoler Hormongruppen.

Eine kurz dauernde, über mehrere Tage gehende Unterstützung der Abwehrfunktion des Organismus durch parenterale Gaben eiweißaufbauender Cortisonderivate kann kein Schaden sein, wofür auch unsere Untersuchungsergebnisse und klinischen Beobachtungen sprechen.

2. In der Erholungsphase des Tetanugeschehens, d. h. mit Beginn des Nachlassens der akuten Intoxikationserscheinungen, dürfte die aufbauende Tendenz der Zellsysteme mit Wiederaufnahme des verlorenen Eiweißes und des Kaliums durch Zufuhr anaboler Hormongruppen eine Unterstützung erfahren.

Sexualhormone mit geringer anaboler Wirkung haben anscheinend weder eine schädliche, noch eine nützliche Wirkung.

Es darf betont werden, daß unser Zahlenmaterial relativ klein ist und wir mit unseren Untersuchungsergebnissen an Tieren nur Hinweise geben können.

Wir glauben aber doch auf Grund der von uns nachgewiesenen Reproduzierbarkeit der eindeutigen Erfolge mit Doca, daß dieses Hormon bei der Bekämpfung des Tetanus eine besondere Bedeutung verdient.

Der Erfolg der Doca-Behandlung an einem an Tetanus schwer erkrankten Pferd in der Chirurgischen Universitäts-Tierklinik München bestärkt uns in unserer Ansicht ein wenig.

Literatur-Verzeichnis

- Abel, J., und Mitarbeiter: Bull. Hopkins Hosp. Bd. 59, 1936, Bd. 56, 1938
- Aschoff und Reinhold: Veröffentl. z. Kriegs- u. Konstitutions-Path. Nr. 11-12, G. Fischer, Jena, 1922
- Barros: Ztschr. für Neurol. 1924, Bd. 93, S. 720
- Beck: Neurol. Zentralbl. 1894, S. 900
- Behring v., und Kitasato: Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren. Dtsche. Med. Wochenschr. 1890
- Behring, v.: Die Blut-Serumtherapie. Thieme-Verlag Leipzig.
- Behring, v., zit. n. H. Schmidt: Die Anwendung der Auswertung von Toxinen und Antitoxinen. 1928
- Benedek, L., und Juba, A.: Die Bedeutung der „Wurzelnerven“ bei der Tetanusinfektion des Menschen. Ors. Hetil. 1938, S. 675
- Christensen, N. A. c. s.: Cortison in der Behandlung des Tetanus. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1952, 27 No. 2, 28.
- Cossali, C.: }
 Biell, A.: } Il cortisone nella terapia de tetano.
 Min. med. 1953, 44 No. 91, 1435.
- Gagyi, J.: Morphologische Untersuchungen der innersekretorischen Organe bei Tetanus. Magy ors. Arch. Bd. 35; 1934
- Gezowd: Frankfurter Zeitschrift für Path., 1918, Bd. 21, H-3
- Goldschneider und Flatau: Fortschr. der Med. 1897.
- Göpfert: zit. nach Homann
- Gros, H.: Klinische Erfahrungen mit Cortison bei der Behandlung akuter Infektionskrankheiten. D.M.W. 1955, 80 No. 6, 223.
- Tilling, W.: Med. Klinik, 1959, 54. Jahrgang, Nr. 24, 1131—1136.
- Hartenbach: M.M.W. 1959, 101, Nr. 37, 1560—1564.
- Harvey: J. of Physiol. 96, 348. (1939)
- Heilmeyer, L.: Klinische Beobachtungen zur Infektionsbeeinflussung durch ACTH und Cortison etc. M.M.W. 1954, 96 No. 18 521, No. 17, 460.
- Homann, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie des Wundstarrkrampfes. D. Chirurgenkongreßbericht 1956, S. 140.
- Höring, F. O.: ACTH- und Cortisonwirkung bei Infektionskrankheiten. Die Med. 1952 No. 16, 519.
- Kitasato: Zeitschrift für Hygiene 1889, Bd. 34
- Labhardt, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer-Verlag (1957) S. 260.
- Lewis, R. A. c. s.: Parenterales und orales Cortison und Hydrocortison bei schwerem Tetanus. J.A.M.A. 1954, 156 No. 5, 479.
- Mayer, J. B.: Zbl. Bakter. 139, 137, (1937).
- Manoueliou: Ann. del' Inst. Pasteur 1925, S. 440.
- Markus: Zeitschrift für Heilkunde, Bd 4.
- Nikolaier: Beiträge zur Ätiologie des Wundstarrkrampfes. Diss. Göttingen 1885.
- Nißl: Fortschr. der Med. 1897.

- Piringer: Zbl. Bakter. 141, 375, (1938).
- Rosenbach: Archiv f. Chirurgie 1888, Bd 34.
- Rostock, P.: Chirurgie in Einzeldarstellungen, Bd. 40.
- Schaefer, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 203, 59 (1944), 197, 93 (1940).
- Schlegel, J. J.: Tetanustherapie und Prophylaxe. D. Chirurgenkongreßbericht 1956, S. 80.
- Schmidt, H.: Zur Serumprophylaxe des Tetanus. D.M.W. 1930, Nr. 5.
- Selye: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Thieme 1953.
- Shaper, A. G. Cortison Corticotrophin und Infektion. Lancet 1955, I No. 6870, 887.
- Dyson, A.: Fehler und Komplikationen bei der Prophylaxe und Behandlung des Wundstarrkrampfes. Nov. Chir. Bd 21; 1931.
- Sokolov, S.: Adrenocorticotrophic Hormone and Adrenal Steroids in the Management of Infectious Diseases. Ann. Int. Med. 1955, 43 No. 4, 685.
- Spink, W.: D. Chirurgenkongreßbericht 1956, S. 109.
- Spath, F.: Kaufmann 1956, Bd 1, 2-Hälfte, 11. u. 12. Auflage, S. 1346, 1357.
- Tonutti, E.: Nierenveränderungen bei Tetanus. Semana med. espan. 1933, S. 77.
- Vaccaresza, R. F., und Vivoli, D., und Peroneini, J.: D.M.W. 1959, 84. Jg., S. 2222.
- Weisschedel: Die Bindung des Tetanustoxins im Organismus. D. Chirurgenkongreßbericht 1956, S. 138.
- Weisschedel:

Curriculum vitae

Am 10. Mai 1933 wurde ich als Sohn des Universitätsprofessors Dr. Melchior Westhues und seiner Ehefrau Dr. Minni, geb. Will, in München geboren.

Von 1939 besuchte ich, von kurzen Unterbrechungen durch den Krieg abgesehen, vier Klassen der Volksschule. Von 1945 an besuchte ich 9 Klassen des Maximilians-Gymnasiums in München. Im Juni 1953 bestand ich dort die Reifeprüfung.

Mein Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1953/54 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Nach dem Wintersemester 1955/56 unterzog ich mich hier der ärztlichen Vorprüfung. Das Wintersemester 1956/57 studierte ich an der Universität Innsbruck, das Sommersemester 1957 an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Im Wintersemester 1957/58 kehrte ich nach München zurück und bestand hier nach elfsemestrigem Studium mein Staatsexamen.

Seit dieser Zeit bin ich Medizinalassistent in der Pathologie des Schwabinger Krankenhauses.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. R. Zenker für die freundliche Übernahme des Korreferates zu danken.

Herrn Professor Dr. W. Hartenbach danke ich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte Beratung und Unterstützung.

*

Den Behringwerken AG gilt mein Dank für das überlassene Tetanustoxin.

Für die großzügig zur Verfügung gestellten Hormone und die gewährte Beratung bin ich den Organon-Werken sehr verbunden.

Druck: J. Gotteswinter, München